

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)06-0030-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.06.007



# 阿米替林通过 $Ca^{2+}$ / CaMK II / CREB 信号通路改善 模型大鼠耳鸣症状的机制\*

刘川, 林彦涛, 张洪艳, 李栋<sup>△</sup>

(河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 050051)

**摘要:**目的 探讨阿米替林通过钙离子( $Ca^{2+}$ ) / 钙调素激酶 II (CaMK II) / 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(CREB)信号通路对模型大鼠耳鸣症状的改善作用及相关机制。方法 将 30 只 SD 大鼠随机分为对照组(等体积生理盐水)、模型组(等体积生理盐水)和阿米替林组(5 mg / kg), 各 10 只。腹腔注射水杨酸钠(400 mg / kg)以复制耳鸣大鼠模型, 每天 1 次, 连续 7 d, 每天建模 0.5 h 后腹腔注射相应药物或生理盐水。建立大鼠“背景噪声停止-舔水动作减少”的条件反射模型, 记录大鼠舔水时间和舔水量; 采用听觉脑干反应(ABR)测量系统检测脑干反应(ABR)阈值, 荧光分光光度计检测大鼠听觉皮层细胞胞浆内  $Ca^{2+}$  水平, Western blot 法检测钙调素(CaM)、N-甲基-d-天冬氨酸受体 2B 亚基(NR2B)、CaMK II 和 CREB 的蛋白表达水平。结果 与模型组比较, 阿米替林组大鼠舔水时间显著延长, 舔水抑制率显著降低; ABR 显著降低, 大鼠听觉皮层细胞胞浆内  $Ca^{2+}$  水平显著降低, CaM 及 NR2B 蛋白表达水平显著降低, p-CaMK II / CaMK II 及 p-CREB / CREB 显著降低( $P < 0.05$ )。结论 阿米替林可通过抑制模型大鼠听觉皮层细胞中的  $Ca^{2+}$  / CaMK II / CREB 信号通路改善耳鸣症状。

**关键词:** 阿米替林; 钙离子 / 钙调素激酶 II / 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白信号通路; 耳鸣; 大鼠

## The Mechanism of Amitriptyline in Improving Tinnitus Symptoms Through $Ca^{2+}$ / CaMK II / CREB Signaling Pathway in Model Rats

LIU Chuan, LIN Yantao, ZHANG Hongyan, LI Dong

(The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China 050051)

**Abstract: Objective** To explore the improvement effect of amitriptyline on tinnitus symptoms in model rats and the related mechanisms through the calcium ion ( $Ca^{2+}$ ) / calmodulin kinase II (CaMK II) / cAMP response element-binding protein (CREB) signaling pathway. **Methods** Thirty SD rats were randomly divided into a control group (equal volume of normal saline), a model group (equal volume of normal saline), and an amitriptyline group (5 mg / kg), with 10 rats in each group. Sodium salicylate (400 mg / kg) was intraperitoneally injected to establish a tinnitus rat model once a day for 7 consecutive days. The

\*基金项目: 河北省张家口市级科技计划自筹经费项目[1821053D]。

第一作者: 刘川, 男, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为耳鸣、耳显微外科、听力学, (电子信箱) nzpf664@163.com。

<sup>△</sup>通信作者: 李栋, 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为耳鸣、耳显微外科、听力学, (电子信箱) lid5847@163.com。

invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria[J]. Clinical Infectious Diseases, 2008, 47(5): 674-683.

[13] 许高奇. 抗真菌药治疗侵袭性真菌感染疗效评价及给药方案优化[D]. 天津: 天津医科大学, 2017.

[14] KHANINA A, TIO SY, ANANDA - RAJAH MR, et al. Consensus guidelines for antifungal stewardship, surveillance and infection prevention, 2021 [J]. Intern Med J, 2021, 51 Suppl 7(Suppl 1): 18-36.

[15] YE F, CAI SX, CAO B, et al. Consensus for antifungal stewardship in China (2024 edition) [J]. J Thorac Dis, 2024, 16(6): 4016-4029.

[16] SOBUE S, TAN K, LAYTON G, et al. Pharmacokinetics of fosfluconazole and fluconazole following multiple intravenous administration of fosfluconazole in healthy male volunteers [J].

Br J Clin Pharmacol, 2004, 58(1): 20-25.

[17] PAPPAS PG, KAUFFMAN CA, ANDES DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-e50.

[18] 刘燕飞, 陈思韵, 李金卓. 抗真菌药物联合治疗侵袭性真菌感染的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(1): 229-233.

[19] MARR KA, SCHLAMM HT, HERBRECHT R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2015, 162(2): 81-89.

[20] WINTERSTEIN AG, SAUER BC, HEPLER CD, et al. Preventable drug-related hospital admissions [J]. Ann Pharmacother, 2002, 36(7-8): 1238-1248.

(收稿日期: 2024-11-07; 修回日期: 2025-01-19)

corresponding drug or normal saline was intraperitoneally injected 0.5 hours after modeling each day. A conditioned reflex model of "background noise cessation - reduced licking behavior" in rats was established, and the licking time and licking volume of rats were recorded. The auditory brainstem response (ABR) measurement system was used to detect the response threshold. The fluorescence spectrophotometer was used to detect the intracellular  $Ca^{2+}$  level in the auditory cortex cells of rats. The protein expression levels of calmodulin (CaM), *N*-methyl-*D*-aspartate receptor 2B subunit (NR2B), CaMK II, and CREB were detected by Western blot. **Results** Compared with the model group, the licking time of rats in the amitriptyline group was significantly prolonged, the licking inhibition rate was significantly decreased, the ABR threshold was significantly decreased, the  $Ca^{2+}$  level in the auditory cortex cells of rats was significantly decreased, the protein expression levels of CaM and NR2B were significantly decreased, and *p*-CaMK II / CaMK II and *p*-CREB / CREB were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Amitriptyline can improve tinnitus symptoms by inhibiting the  $Ca^{2+}$  / CaMKII / CREB signaling pathway in the auditory cortex cells of model rats.

**Key words:** Amitriptyline;  $Ca^{2+}$  / CaMK II / CREB signaling pathway; tinnitus; rats

耳鸣是听觉系统异常常见症状,听觉中枢起源机制已成为该病症研究热点<sup>[1]</sup>。听觉系统是可塑的,在失去部分或全部传感器后能重组自身的结构和功能<sup>[2]</sup>,突触可塑性受多种机制调节,包括释放的神经递质和传递功效的变化<sup>[3]</sup>,同时,神经递质受体数量的变化也会改变突触可塑性<sup>[4]</sup>。兴奋性和抑制性可塑性依赖于突触后  $Ca^{2+}$  水平<sup>[5]</sup>,  $Ca^{2+}$  信号通路控制细胞的生长、分化和突触可塑性<sup>[6]</sup>。钙调素 (CaM) 是主要的钙结合蛋白,调节神经元的基本功能<sup>[7]</sup>,  $Ca^{2+}$  / CaM 依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 是中枢神经系统兴奋性突触可塑性的关键介质<sup>[8]</sup>, 活性 CaMK II 和 NR2B 间的联系是不同形式突触增强的必需条件<sup>[9]</sup>。同时, cAMP 应答元件结合蛋白 (CREB) 是 CaMK II 的下游分子, 在调节突触可塑性中发挥重要作用<sup>[10]</sup>, CREB 的激活可促进多种突触可塑性相关蛋白的表达<sup>[11]</sup>。  $Ca^{2+}$  与 cAMP 信号通路结合, 磷酸化 CREB 的丝氨酸残基 133 (CREB133), 随后激活了 CREB 的转录活性。阿米替林属三环类抗抑郁药, 主要用于抗抑郁症的治疗<sup>[12]</sup>。有研究指出, 阿米替林是治疗无特定或可治疗原因耳鸣的首选药物<sup>[13]</sup>。因此, 本研究中拟通过注射水杨酸钠复制耳鸣大鼠模型, 探讨阿米替林通过  $Ca^{2+}$  / CaMK II / CREB 信号通路对模型大鼠耳鸣症状的作用及相关机制。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器、试剂与动物

仪器: SR-LAB™ 惊吓反应测量系统 (美国 San Diego Instruments 公司); LIS344ALH 型加速度计传感器模块 (意大利 ST 公司); EP15 / EP25 型 ABR 测量系统 (美国 TDT 公司); 荧光分光光度计。

试剂: 阿米替林 (常州四药制药有限公司, 国药准字 H32023764); 钙荧光指示剂 Fura-2 / AM (碧云天生物科技有限公司, 批号为 S1052); 一抗兔抗大鼠 *p*-CREB (Ser133)、CREB (美国 Cell Signaling Technology 公司); 兔抗大鼠 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 2B 亚基

(NR2B)、钙调素激酶 II (CaMK II)、磷酸化钙调素激酶 II (*p*-CaMK II)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH, 美国 Santa Cruz 公司); 二抗山羊抗大鼠 IgG (英国 Abcam 公司, 批号为 ab150157)。

动物: SD 大鼠 30 只, 雄性, 2 月龄, 体质量 300 g, 购自中国医科大学动物中心, 实验动物使用许可证号 SYXK (辽) 2021-0001。标准条件饲养, 环境安静, 自由进食、饮水, 室温 (22 ~ 26 °C), 相对湿度 30% ~ 60%, 人工黑暗和光照 (12 h / 12 h) 交替。该实验均经我院动物护理和使用委员会批准。

### 1.2 复制模型与分组、给药

将 30 只大鼠随机分为对照组 (等体积生理盐水)、模型组 (等体积生理盐水) 和阿米替林组 (5 mg / kg), 各 10 只。腹腔注射水杨酸钠 (400 mg / kg) 以复制耳鸣大鼠模型, 每天 1 次, 连续 7 d, 每天建模 0.5 h 后腹腔注射相应药物或生理盐水。在复制模型前及复制模型后 2 h, 测试大鼠声惊吓间隙前脉冲抑制 (GPIAS) 和噪声突发前脉冲抑制 (NBPIAS), GPIAS 测试时间为模型复制开始前至模型复制开始后第 8 天, NBPIAS 测试时间为模型复制开始前及开始后第 1, 3, 5, 7, 8 天。以低 GPIAS 和正常 NBPIAS 值为大鼠诱导性耳鸣模型复制成功的评估标准<sup>[14]</sup>。

### 1.3 观察指标测定

GPIAS: 实验包括间隙条件刺激引起的惊吓反应和由无间隙刺激引起的惊吓反应, 各 15 个, 以随机顺序配对方式 (间隙刺激和 *nogap* 刺激) 进行, 计算公式为  $GPIAS = (1 - \text{间隙惊吓响应的 RMS} / \text{无间隙惊吓反应的均方根}) \times 100\%$ 。声学刺激的间隔时间范围为 17 ~ 23 s。第一阶段开始前, 将大鼠放入笼中 2 min 适应环境。声学刺激构成为窄带背景噪声 [带宽 1 kHz, 中心频率 16 kHz, 声压级 (SPL) 60 dB], 高电平刺激 (宽带噪声猝发, SPL 105 dB, 长度 50 ms), 电击刺激之前插入的脉冲前间隙 (50 ms, 在惊吓刺激出现前 100 ms 开始)。

NBPIAS:实验包括预脉冲条件刺激的惊吓反应和对无排斥刺激的反应各15个。使用窄带噪声突发预脉冲(长度50 ms、带宽1 kHz、中心频率16 kHz、SPL 60 dB),无背景噪声。计算公式为NBPIAS = (1 - 噪声突发响应的均方根 / 无噪声突发响应) × 100%<sup>[14]</sup>。

舔水量:各组取5只大鼠,建立“背景噪声停止-舔水动作减少”的条件反射模型。观察舔水量抑制率(R)值随训练时间的变化情况。反射训练期为第1天至第7天,补舔期为第8天至第15天。每天均测定1次舔水量,并计算舔水抑制率。

听觉脑干反应(ABR):给药前及末次给药后1 d测定ABR阈值<sup>[15]</sup>。音调突发(2 ms上升/下降,1 ms平稳期)以50/s的速率递减强度序列呈现的短纯音(SPL 90 dB、间隔10 dB),直至无可识别的反应。

细胞内胞浆内Ca<sup>2+</sup>水平:末次给药1 d后,腹腔注射1.5%戊巴比妥钠溶液(44 mg/kg)以麻醉大鼠,固定大鼠,保持体温37℃。取冠状动脉脑组织新皮层的41个区域中A1和前声场(AAF)部分<sup>[16]</sup>染料标记,根据固定标记物(海马足),冠状切片(每片厚度为40 μm)。将具有确定边界的以帕西诺斯小鼠脑图谱中的切片为参考确定A1切片。提取听觉皮层细胞(存活率>95%,台盼蓝排斥试验确认),制备细胞悬浮液(密度2 × 10<sup>6</sup>/mL)。取细胞悬浮液适量,37℃下加热5 min,加入钙荧光指示剂Fura-2/AM(终浓度4 μmol/L)。37℃下振荡孵育35 min,取不含Mg<sup>2+</sup>的Hank溶液悬浮细胞(密度1 × 10<sup>6</sup>/mL)。在340 nm和380 nm激发波长/510 nm发射波长的条件下,用荧光分光光度计测定细胞胞浆内Ca<sup>2+</sup>(即[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>)。加入10%TritonX-100 3 μL,测定最大荧光比(R<sub>max</sub>)。稳定后,加入整合剂5 mmol/L EDTA 20 μL测定最小荧光比(R<sub>min</sub>)<sup>[17]</sup>。[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> = K<sub>d</sub>[(R - R<sub>min</sub>) / (R<sub>max</sub> - R)](F<sub>min</sub> / F<sub>max</sub>)。在公式中,K<sub>d</sub>(解离常数) = 224 nmol/L;F<sub>max</sub>指加入TritonX-100后测得的荧光强度;F<sub>min</sub>指加入EDTA后测得的荧光强度。

蛋白表达水平:采用Western blot法。以RIPA蛋白裂解液裂解听觉皮层蛋白质,采用苯酚试剂法测定蛋白质含量。10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,转移至硝酸纤维素膜上,5%脱脂奶粉室温封闭1 h, TBST清洗3次,加入一抗,兔抗大鼠CREB(1:800, V/V)、p-CREB(Ser133, 1:800, V/V)、NR2B(1:800, V/V)、CaMK II(1:800, V/V)、p-CaMK II(1:800, V/V)、GAPDH(1:800, V/V), 4℃孵育过夜。TBST漂洗后,加入辣根过氧化物酶(1:10 000, V/V)标记的二抗,室温振荡2 h, TBST清洗3次。ECL发光成像,分

析条带灰度,以目的条带与内参条带灰度比值为各目的蛋白相对表达水平。

#### 1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0统计学软件分析。数据以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行单因素方差分析(ANOVA)。P < 0.05为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 大鼠舔水情况

与对照组[(5.27 ± 0.42)d]比较,模型组大鼠舔水时间[(1.66 ± 0.53)d]显著缩短,舔水抑制率显著升高(P < 0.05);与模型组比较,阿米替林组大鼠舔水时间[(4.32 ± 0.78)d]显著延长,舔水抑制率显著降低(P < 0.05)。详见图1。

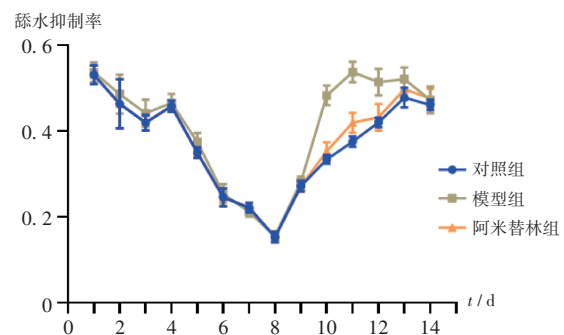


图1 大鼠舔水抑制率

Fig. 1 Licking inhibition rate of rats

#### 2.2 ABR 阈值

与对照组比较,模型组大鼠ABR阈值显著升高(P < 0.05);与模型组比较,给药第7天,阿米替林组大鼠ABR阈值显著降低(P < 0.05)。详见图2。

#### 2.3 [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 水平

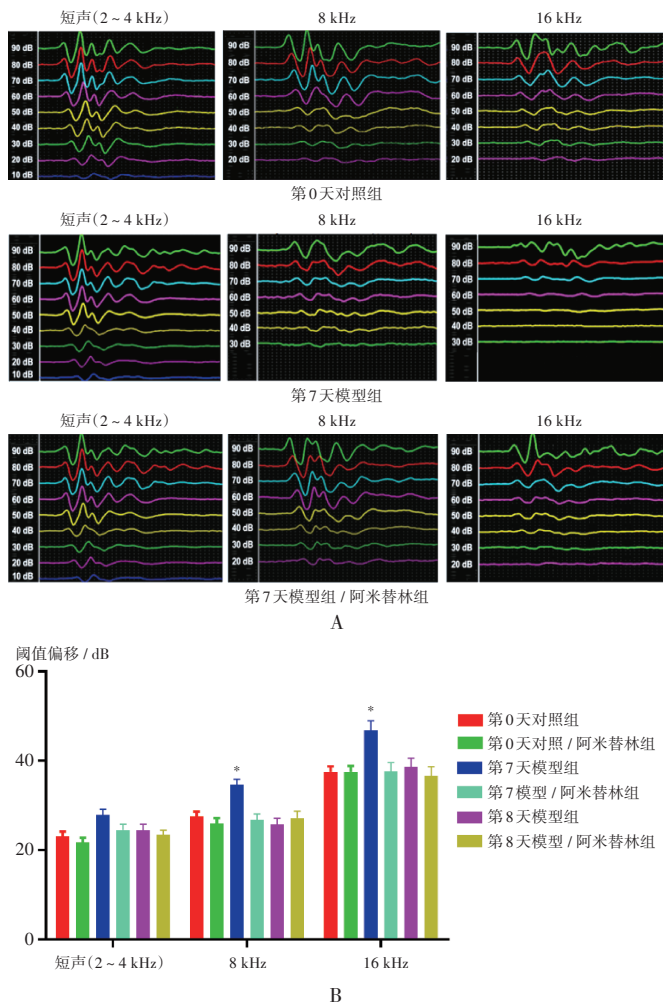
与对照组比较,模型组大鼠听觉皮层[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>水平显著升高(P < 0.05);与模型组比较,阿米替林组大鼠听觉皮层[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>水平显著降低(P < 0.05)。详见图3。

#### 2.4 蛋白表达水平

与对照组比较,模型组大鼠听觉皮层CaM及NR2B蛋白表达水平,以及p-CaMK II / CaMK II和p-CREB / CREB显著升高(P < 0.05)。与模型组比较,阿米替林组大鼠听觉皮层CaM及NR2B蛋白表达水平,以及p-CaMK II / CaMK II和p-CREB / CREB显著降低(P < 0.05)。详见图4。

### 3 讨论

本研究中,模型大鼠当条件刺激出现时,因无法识别背景噪声是否停止,从而导致舔水期缩短。Ca<sup>2+</sup>对真核细胞至关重要,细胞外Ca<sup>2+</sup>浓度约为细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度的1 000倍。Ca<sup>2+</sup>为重要的第二信使,能触发神经递质的释放,此外,Ca<sup>2+</sup>是调节突触可塑性和基因表达

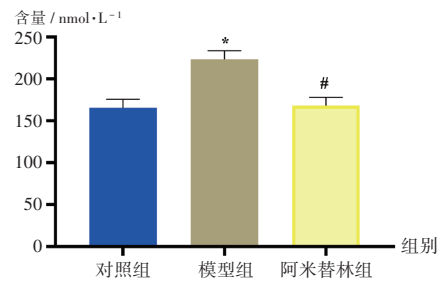


**图2 听觉脑干反应**  
A. Electrophysiological recordings B. ABR threshold  
**Fig. 2 Auditory brainstem response**

Note: Compared with those in the control group, \* $P < 0.05$  (for Fig. 2 - 4).

的关键因素<sup>[18-19]</sup>。本研究中证实了耳鸣模型大鼠听皮层神经细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 水平明显升高,而阿米替林可降低模型大鼠听皮层神经细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 水平。

$[Ca^{2+}]_i$ 的增加可促进 $Ca^{2+}$ 与其调控蛋白的结合,从而产生系列生物学效应。许多调节蛋白均可与 $Ca^{2+}$ 结合。CaM蛋白被认为是钙信号通路的主要下游分子,进入细胞后, $Ca^{2+}$ 与CaM结合,形成 $Ca^{2+}/CaM$ 复合物<sup>[20]</sup>,然后通过磷酸化CaMK II 286个残基中的丝氨酸来激活CaMK II<sup>[9]</sup>。CaMK II为多功能酶,在空间学习和记忆以及长时程增强(LTP)的诱导中发挥关键作用<sup>[9]</sup>。LTP是突触可塑性的一种形式,需CaMK II的 $Ca^{2+}/CaM$ 激活<sup>[21]</sup>。有研究表明,CaMK II的催化结构域和NMDA受体的辅助亚基的NR2B亚基中C尾之间具有高亲和力结合<sup>[22]</sup>。CaMK II在体外和体内磷酸化NR2B,

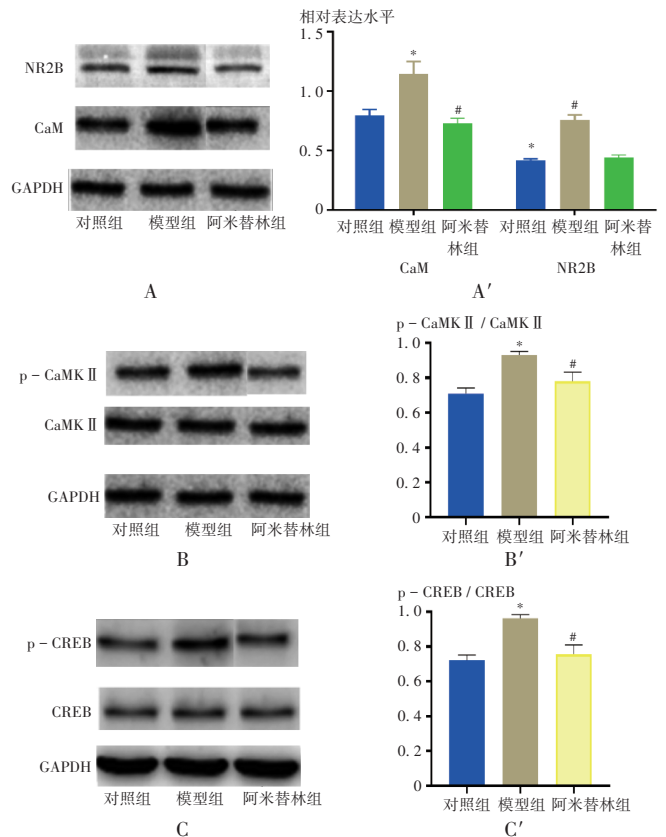


注:与模型组比较, \* $P < 0.05$ ,图4同。

**图3 大鼠听皮层神经细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 水平**

Note: Compared with those in the model group, \* $P > 0.05$  (for Fig. 3 - 4).

**Fig. 3  $Ca^{2+}$  concentration in auditory cortex nerve cells in rats**



A, B, C. 电泳图 A', B', C'. 数据统计

**图4 大鼠听觉皮层神经细胞突触可塑性相关蛋白表达水平**

A, B, C. Electropherogram A', B', C'. Data statistics

**Fig. 4 The expression levels of synaptic plasticity - related proteins in auditory cortex neurons in rats**

且2种蛋白质以 $Ca^{2+}/CaM$ 依赖的方式共同免疫沉淀<sup>[23]</sup>。由上述分析可知,增强与活性CaMK II结合的NR2B的表达可恢复LTP<sup>[9]</sup>。本研究中耳鸣模型大鼠听皮层神经细胞中CaM、NR2B、p - CaMK II的表达明显上调,但阿米替林可降低该上调趋势。

CREB是CREB信号通路突触可塑性长期变化的关键分子<sup>[24]</sup>。丝氨酸133是许多蛋白激酶的靶标,包括蛋白激酶C(PKC)和CaMK II。丝氨酸133磷酸化将启动CREB诱导的转录,从而增加突触可塑性相关蛋白

的转录,并刺激LTP的产生<sup>[25]</sup>。同时,水杨酸钠诱导的耳鸣模型大鼠CREB磷酸化程度增强<sup>[26]</sup>。本研究中,模型大鼠CREB水平明显升高,而阿米替林可降低该升高趋势。

综上所述,阿米替林可通过抑制模型大鼠听觉皮层细胞中的Ca<sup>2+</sup> / CaMK II / CREB信号通路改善其耳鸣症状。

#### 参考文献

- [1] CASPARY DM, LLANO DA. Auditory thalamic circuits and GABAA receptor function: Putative mechanisms in tinnitus pathology[J]. *Hear Res*, 2017, 349: 197 – 207.
- [2] PASCUAL – LEONE A, FREITAS C, OBERMAN L, et al. Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age – span in health and disease with TMS – EEG and TMS – Fmri[J]. *Brain Topogr*, 2011, 24(3 / 4): 302 – 315.
- [3] GAIARSA JL, CAILLARD O, BEN – ARI Y. Long – term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses: mechanisms and functional significance[J]. *Trends Neurosci*, 2002, 25(11): 564 – 570.
- [4] GOTO A. Synaptic plasticity during systems memory consolidation[J]. *Neurosci Res*, 2022, 183: 1 – 6.
- [5] FRANK CA. How voltage – gated calcium channels gate forms of homeostatic synaptic plasticity [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 40.
- [6] ABE M, WANG Z, DE CREUS A, et al. Plasmacytoid dendritic cell precursors induce allogeneic T – cell hyporesponsiveness and prolong heart graft survival[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(8): 1808 – 1819.
- [7] GIESE KP. The role of CaMKII autophosphorylation for NMDA receptor – dependent synaptic potentiation[J]. *Neuropharmacology*, 2021, 193: 108616.
- [8] JIANG H, ASHRAF GM, LIU M, et al. Tiliainin Ameliorates Cognitive Dysfunction and Neuronal Damage in Rats with Vascular Dementia via p – CaMK II / ERK / CREB and ox – CaMK II – Dependent MAPK / NF – κB Pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6673967.
- [9] FINK CC, MEYER T. Molecular mechanisms of CaMK II activation in neuronal plasticity [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2002, 12(3): 293 – 299.
- [10] SAURA CA, CARDINAUX JR. Emerging Roles of CREB – Regulated Transcription Coactivators in Brain Physiology and Pathology[J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(12): 720 – 733.
- [11] CORTÉS – MENDOZA J, DÍAZ DE LEÓN – GUERRERO S, PEDRAZA – ALVA G, et al. Shaping synaptic plasticity: the role of activity – mediated epigenetic regulation on gene transcription[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2013, 31(6): 359 – 369.
- [12] 丁振灿. 抗抑郁药阿米替林的镇痛机制[J]. *华北煤炭医学院学报*, 2005(3): 305 – 306.
- [13] CHEN JJ, CHEN YW, ZENG BY, et al. Efficacy of pharmacologic treatment in tinnitus patients without specific or treatable origin: A network meta – analysis of randomised controlled trials[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 39: 101080.
- [14] LOWE AS, WALTON JP. Alterations in peripheral and central components of the auditory brainstem response: a neural assay of tinnitus[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117228.
- [15] JANG CH, CHO YB, CHOI CH, et al. ALH – L1005 attenuates endotoxin induced inner ear damage [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(3): 465 – 470.
- [16] YANG P, WANG Z, ZHANG Z, et al. The extended application of The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates in rats of various body weight[J]. *J Neurosci Methods*, 2018, 307: 60 – 69.
- [17] WANG B, ZHAO J, YU M, et al. Disturbance of intracellular calcium homeostasis and CaMK II / CREB signaling is associated with learning and memory impairments induced by chronic aluminum exposure [J]. *Neurotox Res*, 2014, 26(1): 52 – 63.
- [18] PAPE J, PARASKEVOPOULOS E, BRUCHMANN M, et al. Playing and listening to tailor – made notched music: cortical plasticity induced by unimodal and multimodal training in tinnitus patients[J]. *Neural Plast*, 2014, 2014: 516163.
- [19] RAHEJA G, GILL KD. Calcium homeostasis and dichlorvos induced neurotoxicity in rat brain [J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 232(1 / 2): 13 – 18.
- [20] MIYAMOTO E. Molecular mechanism of neuronal plasticity: induction and maintenance of long – term potentiation in the hippocampus[J]. *J Pharmacol Sci*, 2006, 100(5): 433 – 442.
- [21] ZHANG X, CONNELLY J, LEVITAN ES, et al. Calcium / Calmodulin – Dependent Protein Kinase II in Cerebrovascular Diseases[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(4): 513 – 529.
- [22] BAYER KU, DE KONINCK P, LEONARD AS, et al. Interaction with the NMDA receptor locks CaMK II in an active conformation[J]. *Nature*, 2001, 411(6839): 801 – 805.
- [23] STRACK S, MCNEILL RB, COLBRAN RJ. Mechanism and regulation of calcium / calmodulin – dependent protein kinase II targeting to the NR2B subunit of the N – methyl – D – aspartate receptor[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(31): 23798 – 23806.
- [24] SAKAGUCHI M, HAYASHI Y. Catching the engram: strategies to examine the memory trace[J]. *Mol Brain*, 2012, 5: 32.
- [25] MIZUNO M, YAMADA K, MAEKAWA N, et al. CREB phosphorylation as a molecular marker of memory processing in the hippocampus for spatial learning[J]. *Behav Brain Res*, 2002, 133(2): 135 – 141.
- [26] SONG RB, LOU WH. Monosialotetrahexosylganglioside Inhibits the Expression of p – CREB and NR2B in the Auditory Cortex in Rats with Salicylate – Induced Tinnitus[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(9): 1113 – 1118.

(收稿日期: 2023 – 11 – 29; 修回日期: 2024 – 12 – 07)